



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: Efecto de la suplementación con resveratrol
en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN ONCOLOGÍA**

AUTOR

KELEN SHIRLEY DIAZ COSTILLA

ASESOR

M Sc. Erika Paola Espinoza Rado

LIMA, 2020

Kelen Diaz

DEDICATORIA

A mis padres, esposo y mi hijo por ser ellos quienes apoyaron a lo largo de mi formación y su ejemplo perseverancia me apoyaron para alcanzar mis metas profesionales

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su amor y sus bendiciones

A la docente y asesora M Sc. Erika Paola Espinoza Rado

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica con mención en oncología

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	17
1.1. Tipo de investigación	17
1.2. Metodología	17
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	19
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	19
1.5. Metodología de búsqueda de información	20
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	24
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	27
2.1. Artículo para revisión	27
2.2. Comentario crítico	28
2.3. Importancia de los resultados	33
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	34
2.5. Respuesta a la pregunta	34
RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	40

RESUMEN

La Diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica que va a presentar múltiples complicaciones, la presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Eficacia del resveratrol en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tuvo como objetivo determinar si la suplementación con resveratrol disminuye los niveles de glucosa. La pregunta clínica ¿Cuál es la eficacia de la suplementación con resveratrol en pacientes diagnosticado con diabetes mellitus tipo II? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCIENCE DIRECT, encontrando 54 artículos, siendo seleccionados 10 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como La suplementación con resveratrol disminuye la glucosa en sangre sin cambiar los monocitos CD14+ CD16+ circulantes y las citosinas inflamatorias en pacientes con diabetes tipo 2, el cual posee un nivel de evidencia I y Grado de Recomendación I, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir la suplementación con resveratrol tiene efectos positivos en la disminución de la glucosa

Palabras clave: Pacientes diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2, suplementación resveratrol, Glucosa.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes mellitus is a chronic disease that will present multiple complications. The present secondary research entitled as a critical review: Efficacy of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus, aimed to determine if supplementation with resveratrol reduces glucose levels. The clinical question: What is the efficacy of resveratrol supplementation in patients diagnosed with type II diabetes mellitus? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCIENCE DIRECT, finding 54 articles, of which 10 were selected that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled Resveratrol supplementation lowers glucose in blood without changing circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes, which has a level of evidence I and Grade of Recommendation I, according to the expertise of the researcher. The critical comment allowed to conclude that supplementation with resveratrol has positive effects on lowering glucose

Key words: Patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus, resveratrol supplementation, Glucose.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por alteraciones metabólicas, una reducción de la sensibilidad a la insulina periférica, la falta de absorción eficiente de glucosa en los tejidos diana como el músculo esquelético, hígado, tejido adiposo, la regulación alterada de la producción de la glucosa hepática, y la disminución de las células B, tiene un componente genético y factores como la edad, obesidad, dieta y actividad física (1). La insuficiencia de las células B del páncreas es un requisito para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 pierden la capacidad para secretar rápidamente insulina frente a una carga de glucosa, mientras que la resistencia a la insulina del músculo esquelético se va a presentar tiempo atrás antes que ocurra la insuficiencia de las células B del páncreas. Las personas con resistencia a la insulina son propensas a desarrollar diabetes y una reducción progresiva funcional de este tipo de células B, en la primera fase compensadora el estado de resistencia a la insulina se va a determinar por la hiperinsulinemia, (2).

Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afecta a 463 millones de adultos y el 90% de todos los casos están diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, y el 79% de ellos viven en países de ingresos bajos y medianos algunos cambios es el estilo de vida, hábitos alimentarios (alto consumo azúcares, productos refinados, bebidas endulzadas) la inactividad física y el entorno social van hacer claves en el desarrollo de esta epidemia (3). La prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado en América latina y el Caribe en las últimas 3 décadas convirtiéndose en un problema de salud debido a su naturaleza multifactorial existe una gran necesidad de soluciones integradas que puedan prevenir la diabetes tipo 2 y sus complicaciones (4). La asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda que independientemente de tener algún factor de riesgo la detección de Diabetes debe realizarse a partir de los 45 años lo cual va a permitir un diagnóstico temprano y poder realizar cambios de hábitos alimentarios para evitar el deterioro temprano de la calidad de vida (5). En el Perú el 3.9% de pacientes diagnosticadas con diabetes mellitus se dan a partir de los 15 años, por regiones se encuentra Lima Metropolitana el 5,1%, Costa 4,1%, Selva 3,4% (6).

Los estudios indican que la obesidad es un factor alto de riesgo para la diabetes, seguido del estilo de vida, hábitos de fumar, también pueden presentarse complicaciones como hipertensión arterial, insuficiencia renal, miembros inferiores amputados, daños a los nervios, enfermedades cardiovasculares, y cegueras (7). La obesidad y Diabetes son enfermedades inflamatorias que van a contribuir al desarrollo de patologías como aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, disfunción del nervio periférico, sarcopenia, infiltración de la grasa muscular y disminución de la actividad física, pueden incrementar el riesgo de accidente cardiovascular relacionado con la discapacidad funcional (limitación de actividades básicas de autocuidado y movilidad) , esta asociación incrementa la posibilidad de 2 a 3 veces las personas con obesidad y diabetes, las investigaciones han demostrado una mayor discapacidad entre supervivientes de accidentes cerebrovascular con obesidad y diabetes en comparación con los que no tenían ambas condiciones va aumentan el riesgo y la gravedad de la discapacidad funcional (8). Son dos trastornos de alta prevalencia e impacto en la salud pública que tienen en común la inflamación y el estrés oxidativo (9).

La obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico se asocian con la resistencia a la insulina, es una alteración de la acción de la insulina en pacientes sensibles a la insulina se caracteriza por la disminución del acceso a la glucosa en los músculos y un aumento de gluconeogénesis en el hígado lo que provoca hiperglucemia postprandial va a tener un impacto sistemático causando disfunción arterial endotelial, aterosclerosis, aumento del lipólisis, sarcopenia, disminución de la masa ósea. La evidencia reciente de estudios experimentales en humanos han relacionado a la diabetes , obesidad y otras comorbilidades metabólicas a una activación crónica del sistema nervioso simpático por estímulos como ingesta de alimentos, hiperinsulinemia, aumento de la adiposidad e hiperleptinemia activación del eje hipotalámico pituitario adrenal dando como respuesta el aumento del flujo de salida adrenérgico con altos niveles de catecolaminas circulantes y glucocorticoides que conducen a la resistencia de la insulina. La activación del sistema nervioso central va aumentar la liberación de la glucosa del hígado, disminuye la insulina y aumenta la liberación del glucagón por el páncreas y aumenta la lipólisis, se van

asociar con la vasoconstricción en las arterias periférica va originar absorción glucosa todos estos efectos de la activación crónica del sistema nervioso central pueden predisponer resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad renal, disfunciones cardíacas (2). la obesidad y la diabetes son dos trastornos de alta prevalencia e impacto en la salud pública que tienen en común la inflamación y el estrés oxidativo.

El tratamiento de la diabetes es un tema de interés para los científicos las investigaciones de alimentos con valor nutricional y funcional su consumo está asociado a la reducción del riesgo de enfermedades metabólicas (10).

Las investigaciones permiten establecer una relación entre los estilos de vida, los hábitos alimentarios y la incidencia de algunas enfermedades. Estas investigaciones dan como resultado que algunos ingredientes naturales de los alimentos proporcionan beneficios y van ayudar a la prevención de enfermedades e incluso para su tratamiento. Es por ello que surgen el concepto de alimentos funcionales, donde como atributos el compensar los desequilibrios y desajustes alimentarios y que corrigen sustancialmente la ingesta de nutrientes. Las investigaciones se han enfocado la identificación de componentes biológicamente activos en los alimentos, que brinden la posibilidad de mejorar las condiciones físicas y mentales, reducir el riesgo de contraer enfermedades. Un compuesto nutracéuticos se puede definir como un suplemento dietético, sustancia natural bioactiva concentrada que se encuentra en los alimentos en alta dosis superior a la de origen, presentado en una matriz no alimenticia (píldoras, cápsulas, polvo, etc.) se presume que tiene efecto favorable mayor al que tiene el alimento origen. La diferencia con los medicamentos es que son productos de síntesis en la mayoría no son de origen biológico natural.

Otro concepto los nutracéuticos son componentes de los alimentos o partes del mismo que aportan un beneficio añadido para la salud, capaz de proporcionar beneficios médicos, inclusive para la prevención y el tratamiento de enfermedades, es decir en un alimento funcional hay un valor nutracéutico que se atribuyen funciones de mantenimiento y potenciación para la salud.

Nutracéutico es cuando no estamos ante un alimento propiamente dicho, sino ante un producto que contiene algunos componentes del alimento funcional, más o menos aislados. Un medicamento es el resultado de una investigación farmacológica y generalmente un producto de síntesis actúa a corto plazo y va a aliviar y/o curar. Un alimento funcional y un nutracéutico no pretenden curar nada, sino prevenir, y sólo acompañado de una alimentación saludable.

Las regulaciones en Estados Unidos de Norteamérica se permiten desde 1993 determinadas alegaciones en alimentos indicando que reducen el riesgo de padecer enfermedades, es responsabilidad de la FDA comprobar la seguridad del producto. DSHEA (Dietary Supplements Health and Education Act) reglamenta los suplementos nutricionales y sus ingredientes. Japón dispone de una legislación específica desde 1991 que permite la comercialización y el etiquetado de los que denominan “alimentos para uso específico en la salud” (FOSHU)(11). En Colombia el Decreto 3249 de 2006, el Decreto 3863 de 2008 y el Decreto 272 de 2009 reglamentan la fabricación, comercialización, envase, rotulado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios con el fin de asegurar la calidad y seguridad del consumo de estos suplementos para la comunidad en general(12). En el Perú la Dirección General de Salud Ambiental Digesa y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas Digemid, se encarga de registro de alimentos y medicamentos, los productos naturales se encuentran en una zona ambigua lo cual permite que malas empresas engañen a los consumidores con productos naturales que registran y fabrican como alimentos, pero se venden como medicamentos. La NTP 209.650.2009 regula como debe hacerse la Declaración de Propiedades en el etiquetado, indica que un alimento ha adquirido un valor nutritivo especial o superior gracias a la adición de nutrientes tales como vitaminas, minerales y aminoácidos solo si dicha adición ha sido hecha sobre la base de consideraciones nutricionales de acuerdo con los principios generales del Codex para la Adición de Nutrientes Esenciales a los Alimentos(13).

Los polifenoles se clasifican flavonoides y no flavonoides su clasificación y variedad es por la estructura molecular en el patrón de hidroxilación y el estado de oxidación (14). Se pueden dividir ampliamente en flavonoides (antocianinas, flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavan-3-oles, taninos condensados o proantocianidinas, lignanos, calconas, cumarinas, cumestanos y aurona) y no flavonoides (fenoles simples, ácidos fenólicos (hidroxibenzoatos e hidroxicinamatos) y estilbenos)(15).

El resveratrol es un polifenol no flavonoide del grupo de los estilbenos (16) por su estructura química tiene 2 presentaciones resveratrol Trans (mayor estabilidad y actividad biológica) y Cis (menos activa, surge de la isomerización de la forma trans) tienen 2 anillos aromáticos que están conectados a través de un puente metileno, se van a encontrar principalmente en las uvas arándanos y cacahuates. (17) Está compuesto de dos anillos de benceno unidos por dos carbonos, es un fitoalexina (un compuesto producido por las plantas en respuesta a infección u otras tensiones) presentes en las uvas y luego se encuentran en el vino, y se puede encontrar en varias plantas comestibles (9). Pertenece al grupo de sustancias biológicamente activas pleiotrópicas con efectos beneficiosos como antioxidantes, antiinflamatorios, antitumorales, cardioprotectoras. Es un compuesto altamente fotosensible susceptible a los rayos UV inducidos isomerización, ya que más del 80% del trans-resveratrol se convierte en cis-resveratrol si se expone a la luz durante 1 h (18). Estudios in vitro demuestran beneficios para la salud se evidenciaron efectividad en diversas enfermedades como diabetes mellitus, síndrome metabólico obesidad, inflamación y enfermedades relacionadas con la edad su mecanismo de acción aún no se han dilucidado por completo.(17)

Después de la suplementación se va absorber entre 77% - 80% a nivel intestinal, se va absorber por transporte activo en el torrente sanguíneo la forma libre se va unir a la albumina y las lipoproteínas estos compuestos llegan a las células que tienen receptores de albumina y lipoproteínas el resveratrol se disocia y que da libre para entrar a la célula, después del consumo se detectó en sangre a los 30 minutos y la concentración máxima llegó a los 60 minutos.

En la diabetes tipo 2 existe una alteración del transportador que conduce a un aumento del nivel de glucosa en sangre, se ha demostrado que el resveratrol aumenta la expresión y la translocación del transportador GLUT4 aumentando así el transporte de glucosa en los músculos, aparte de GLUT4 los receptores de estrógeno son un regulador clave en la mediación de la absorción de glucosa independiente y dependiente de la insulina, la suplementación con resveratrol va a modular su expresión. La hiperglucemia conduce a una hiperinsulinemia, estrés oxidativo e inflamación que conduce a daño tisular y en este escenario; siendo el hígado es uno de los órganos más susceptibles va a originar hígado graso. Mejora la sensibilidad a la insulina mediante el SIRT 1 y la proteína quinasa alfa activada por monofosfato de adenosina (AMPK- ALFA) actividad de fosforilación también va a aumentar la expresión y translocación del transportador GLUT4 aumentando así el transporte de glucosa en los músculos(19).

Estudios clínicos investigaron los efectos de la dosificación del resveratrol en enfermedades cardiovasculares difieren en las cantidades utilizadas (aproximadamente de 5 a 5000 mg / día) y en períodos de tratamiento (que van desde un par de días hasta meses). En un análisis reciente de 17 ensayos clínicos controlados, en individuos que reciben más de 300 mg por día de resveratrol o pacientes diabéticos el resveratrol no influye en la disminución del colesterol total pero puede disminuir los triglicéridos, no tiene efectos beneficiosos en la reducción del marcador inflamatorio proteína C reactiva (PCR) (20)

El mecanismo del efecto hipoglucémico del resveratrol aún no está claro, aunque procesos como su efecto de unión a los receptores de sulfonilurea y su capacidad para bloquear los canales de K⁺ sensibles al trifosfato de adenosina pancreáticos en las células β y los canales de K⁺ dependientes de voltaje similares a la glibenclamida (21)(22). Que actúa como un bloqueador de canales estimulando así la secreción de insulina. También se ha informado de que el resveratrol activa potencialmente la proteína Sirtunin 1 (SIRT1) (23) que es el modulador principal de la vía de restricción energética que produce un efecto beneficioso sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (24) .

Los suplementos dietéticos comerciales contienen en promedio entre 50 y 500 mg de trans-resveratrol y estudios clínicos en humanos han realizado hasta dosis únicas de 5 g del mismo sin observar efectos adversos esto sugiere que el trans-resveratrol es bien tolerado en humanos y que 450 mg / día de resveratrol pueden representar una dosis segura para 70 kg individual(18).En dosis altas se informó que tomar resveratrol (2000 mg dos veces al día) ocasionaba trastornos gastrointestinales leves a moderados(20)

La industria farmacéutica se prefiere la síntesis orgánica su formulación va a aumentar la solubilidad, la estabilidad y / o la absorción intestinal. Las creaciones de nuevas fórmulas sintéticas demuestran una actividad biológica más potente. La patente de Polans et al. indica, que la solubilización de resveratrol utilizando el polímero de polioxietileno y polioxipropileno utilizado como tensioactivo en varios productos conduce a aumentar la actividad in vitro e in vivo en modelos de cáncer animal. En esta patente, los autores informó la ausencia de algunos metabolitos de resveratrol, lo que confirma que el mantenimiento de la integridad de la estructura de la molécula madre es particularmente importante(25)

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre el uso del resveratrol, el objetivo del estudio fue determinar los efectos y beneficios de la suplementación en pacientes con diabetes mellitus tipo II, esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer los diferentes estudios del resveratrol, finalmente este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes con diabetes mellitus tipo II.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar en buscar de responder dudas generales en los pacientes con suplementación con resveratrol en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a:

- i. NCBI: Este buscador es parte de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Contiene artículos científicos de las áreas de bioquímica, biomedicina, biotecnología, genética y genómica, además de documentos biotecnológicos de relevancia en distintas bases de datos.
- ii. Google académico: Buscador de Google que se enfoca en la búsqueda de bibliografía y contenido de carácter científico y académico. Indexa bibliotecas, editoriales, repositorios, científicos, entre otros, dentro de lo cual se pueden hallar enlaces a libros, citas, artículos científicos, tesis, congresos, tesinas, y aquellos documentos que se encuentren contenidos en los repositorios.

iii. Semantic Scholar: Es un motor de búsqueda el cual tiene como fin destacar aquellos artículos más relevantes e influyentes, identificando la conexión existente entre ellos, pudiendo hallar además artículos biomédicos y resúmenes de temas, contando en la actualidad con más de 40 millones de artículos de ciencias de la computación y biomedicina.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Lilacs, Latindex, Medigraphic, Science Direct, Dialnet

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de evidencia	Descripción
I	Ensayos clínicos. Responde como mínimo las preguntas: 1, 2, 3, 4, 5 y 10 del CASPE.
II	Revisión sistemática. Responde como mínimo las preguntas: 1, 2, 3, 4, 6 y 8 del CASPE.
III	Otros tipos de estudio clínicos: Responde como mínimo las preguntas: 1, 2, 3 del CASPE.

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de recomendación	Descripción
Fuerte	Responde las preguntas: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 del CASPE.
Moderado	Responde las preguntas: 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 10 del CASPE.
Débil	Responde las preguntas: 1, 2, 3, 4, 5 y 10 del CASPE.

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II
SITUACIÓN CLÍNICA	Intervención clínica suplementación con resveratrol
La pregunta clínica es: - ¿Cuál es la eficacia de la suplementación con resveratrol en pacientes diagnosticado con diabetes mellitus tipo II?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la diabetes mellitus tipo II que de interés nacional debido a que los casos aumentaron en los últimos años. La pregunta es pertinente debido

a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC, JURN, iSEEK

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Scopus, Science Direct, Pubmed, HINARI, Lilacs, Latindex, Scielo, ERIHPLUS, Dialnet, Redalyc, DOAJ

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	OTRO IDIOMA	SIMILARES
Diabetes mellitus II	Diabetes mellitus II	Diabetes mellitus II	糖尿病II	Diabetes mellitus II
Glucosa	Glucose	Glicose	葡萄糖	Glucosa
Suplementacion	supplementation	Suplementação	補品	Suplementacion

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	19/10/2020	Búsqueda bases de datos	20	8
Science direct	27/10/2020		12	1

Scielo	01/11/20	virtuales, Internet	10	0
Cochranelibrary	07/12/20		5	1
Spinger	17/12/20/		4	0
Tripdatabase	27/12/20		2	0
TOTAL			54	10

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Bo S, et al	Effects of 6 months of resveratrol versus placebo on pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized	Acta Diabetol. 2017;54(5):499–507.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238190/	Ingles	Recolección de la web
Abdollahi S, et al	The Effect of Resveratrol Supplementation on Cardio-Metabolic Risk Factors in Patients	Phyther Res. 2019;33(12):3153–62	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238190/	Ingles	Recolección de la web

	with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial				
Khodabandehloo, et al	Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Vol. 54, Nutrition Research. Elsevier Inc; 2018. 40–51 p.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348549/	Ingles	Recolección de la web
Seyyedehrahimi SS, et al	The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Acta Diabetol 2018;55(4):341–53.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357033/	Ingles	Recolección de la web
Timmers S, et al	Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized	Diabetes Care. 2016;39(12):2211–7	https://doi.org/10.2337/dc16-0499	Ingles	Recolección de la web

	controlled trial. Diabetes Care				
Chen S, et al	Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial	Dig Liver Dis 2015;47(3):226–32.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577300/	Ingles	Recolección de la web
Tabatabaie M, et al	The effect of resveratrol supplementation on serum levels of asymmetric dimethyl-arginine and paraoxonase 1 activity in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial	Phyther Res. 2020;34(8):2023–31	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144833/	Ingles	Recolección de la web
Poulsen MM, et al	High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin	Diabetes. 2013;62(4):1186–95.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193181/	Ingles	Recolección de la web

	sensitivity, and body composition				
Hoseini A, et al	The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease	Food Funct. 2019;10(9):6042–51.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486447/	Ingles	Recolección de la web
Javid AZ, et al	Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis	. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13(4):2769–74	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405706/	Ingles	Recolección de la web

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Effects of 6 months of resveratrol versus placebo on pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL
The Effect of Resveratrol Supplementation on Cardio-Metabolic Risk	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	MODERADO

Factors in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial				
Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	FUERTE
The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL
Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Care	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	MODERADO
Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL
The effect of resveratrol supplementation on serum levels of asymmetric de-methyl-arginine and paraoxonase 1 activity in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL
High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL

The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	Fuerte
Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

Artículo para revisión

1. **Título:** La suplementación con resveratrol disminuye la glucosa en sangre sin cambiar los monocitos CD14+ CD16+ circulantes y las citosinas inflamatorias en pacientes con diabetes tipo 2
2. **Revisor:** Licenciada Kelen Shirley Diaz Costilla
3. **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
4. **Dirección para correspondencia:** kelendc@hotmail.com
5. **Referencia completa del artículo seleccionado para revision:** Khodabandehloo H, Seyyedebrahimi SS, Esfahani EN, Razi F, Meshkani R. Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Internet]. Vol. 54, Nutrition Research. Elsevier Inc; 2018. 40–51 p.
6. **Resumen del artículo original:** La inflamación crónica de bajo grado es el sello distintivo de la diabetes tipo 2 (DM2). Aunque los estudios in vitro y en animales han demostrado que el resveratrol ejerce efectos antiinflamatorios, los ensayos clínicos que abordan estos efectos en pacientes con DM2 son limitados. Por lo tanto, en el presente estudio, planteamos la hipótesis de que la suplementación con resveratrol podría mejorar los marcadores inflamatorios en pacientes con DM2 en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Un total de 45 pacientes con diabetes tipo 2 fueron suplementados con 800 mg / d de resveratrol o cápsulas de placebo durante 8 semanas. Porcentaje de monocitos CD14 + CD16 +, niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina [IL] 1 β , IL-6 y proteína quimio atrayente de monocitos 1), los

niveles de expresión de genes involucrados en las respuestas inflamatorias (toll-like receptor 2, receptor tipo toll 4 y factor nuclear κ B), secreción de citocinas estimuladas por lipopolisacáridos (factor de necrosis tumoral α , IL-1 β e IL-6) de células mononucleares de sangre periférica, y se evaluaron los parámetros metabólicos y antropométricos en ambos el nivel de línea de base y el final del estudio. En comparación con el grupo de placebo, no pudimos detectar ninguna diferencia significativa en el porcentaje de monocitos CD14 + CD16 +, la secreción de citocinas inducida por lipopolisacáridos, los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias y la expresión de genes inflamatorios en el grupo de resveratrol. Además, no encontramos ningún cambio significativo en los parámetros metabólicos y antropométricos, excepto por una reducción significativa de la glucemia en ayunas y la presión arterial. En conclusión, la suplementación de resveratrol durante 8 semanas reduce el nivel de glucosa en sangre en pacientes con DM2 sin mejorar sus marcadores inflamatorios.

7. Comentario Crítico

El artículo presenta como título La suplementación con resveratrol disminuye la glucosa en sangre sin cambiar los monocitos CD14+ CD16+ circulantes y las citosinas inflamatorias en pacientes con diabetes tipo 2 lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio; sin embargo, dentro de sus resultados encontramos algunas limitaciones.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, refiere el problema como una de las enfermedades crónicas más graves en el mundo según la organización Mundial de la Salud y se proyecta que la situación para el 2030 ira en aumento y la inflamación crónica que origina una cascada de sustancias pro inflamatorias, es por ello detener la inflamación puede ser eficaz en el tratamientos de muchas enfermedades crónicas incluida la Diabetes mellitus tipo 2 los productos naturales o sustancias que hace mención estudios que dan como resultado

que el resveratrol mejora significativamente en el control de la glucosa, sensibilidad a la insulina en pacientes Diabetes Mellitus tipo 2 estas evidencias se deben a sus efectos antioxidantes, cardioprotectores y neuroprotectores.

El tema abordado por el autor no determina un amplio panorama sobre el diseño de estudios y participantes, en los diferentes estudios existen una diferencia en el tamaño de muestra, características de los participantes, encontrando diferencias en los rangos de edades, sexo, participantes con tratamiento farmacológico y clasificación del estado nutricional, algunos autores como Bhatt et al (26) donde se incluyó a un total de 62 pacientes con DM2 entre 30 y 70 años, de ambos sexos, con o sin comorbilidades, mínimo de 6 meses de tratamiento hipoglucemiante oral en curso (metformina y / o glibenclamida) y 3 años de duración de la enfermedad, Brasnyó et al (27) sólo había reclutado a 19 sujetos del sexo masculino la intervención fue de 4 semanas de duración y la edad mayores de 28 años, Movahed (28) En este estudio se inscribieron un total de 66 sujetos con diabetes tipo 2, Timmers (29) 17 sujetos bien controlados con diabetes tipo 2 (DM2) de 40 a 70 años, IMC de 27 a 35 kg / m² participaron en el estudio, Bo S (30) recluto 192 pacientes con DM2 edad ≥ 40 años, índice de masa corporal (IMC) < 35 kg / m².

En este estudio se tiene un total de 49 pacientes con Diabetes Mellitus II con HbA 1c ≥ 7 , edad entre 30 y 70 años IMC < 35 y fueron incluidos aquellos con tratamiento farmacológico como agentes hipoglucemiantes distintos a la insulina y control en su régimen alimentario, siendo el rango de edades amplio, no finalizaron el estudio toda la población 4 individuos no terminaron la intervención incluyendo pacientes con dieta y/o tratamiento farmacológicos, además no detallan los requerimientos y/o tipo de dietas, sus criterios de inclusión solo fueron varones, con comorbilidades no fue una población homogénea.

Además se evidencia en los estudios diferentes dosificación y tiempo de administración del resveratrol. Chat et al (26) recibieron suplementos de 250 mg / una vez al día en cápsulas de resveratrol en un período de 3 meses, Movahed (28) una dosis de 1 g / día durante 45 días y al grupo de control que recibió tabletas de placebo, 1 g / día de suplementación con resveratrol, Timmers et al (29) 150 mg / día de resveratrol durante 30 días. Bo s et al(30) la suplementación fue aleatorizados para recibir resveratrol 500 mg / día (grupo Resv500), resveratrol 40 mg / día (grupo Resv40) o placebo durante 6 meses, Javid et al (31) Los grupos de intervención y control recibieron 480 mg / día de resveratrol durante 4 semana la suplementación en los estudios estuvo entre 250 mg/día hasta 1g/día que fue la dosis máxima que se dieron a los diferentes grupos de intervención, el periodo que se considero fue de 8 semanas, Crandall et al (32) durante 4 semanas con dosis: 1, 1,5 y 2 g / día, en dosis divididas a los sujetos que mantuvieran sus patrones habituales de actividad física y dietética durante su participación en el estudio.

En nuestro estudio la suplementación de resveratrol fue de 8 semanas en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 no existió un seguimiento ni un post control, la población es pequeña, la dosificación fue igual a todos sin tener encuenta el amplio rango de edades de los participantes, el criterio de inclusión menciona un IMC mayor de 35 kg/m² lo que nos indica que son pacientes obesos tipo 2 se encontraban bajo un régimen alimentario no se detalla que alimentos incluyen además están con tratamiento farmacológico hipoglucemiantes .Se requieren ensayos clínicos bien diseñados con suplementación de resveratrol en una población de DM2 más grande y durante un período más prolongado para recomendar el uso de resveratrol de forma independiente o como parte del tratamiento ya sea de inicio o de mantenimiento junto al tratamiento farmacológico los estudios respalda la suplementación con resveratrol.

Según los resultados del estudio se denotan de manera descriptiva las siguientes variables edad, duración de la diabetes, edad, aparición de la diabetes, IMC, hipercolesterolemia y tipo de fármaco. Los efectos del resveratrol sobre los parámetros inflamatorios monocitos CD1 + ,CD16 +, niveles plasmáticos de citosinas TNF- α , IL- 6, IL - 1 β dieron como resultado que no existe diferencias significativas, los efectos sobre los parámetros metabólicos y antropométricos mostraron cambios significativos en la disminución de la glucosa plasmática, la presión arterial en grupo suplementado. Bhatt et al (26) menciona que la suplementación con resveratrol reduce significativamente el nivel de HbA1c disminuye la glucemia en ayunas, aunque no de forma significativa, sugiere que el resveratrol podría usarse como una terapia adyuvante eficaz con un régimen hipoglucémico convencional para tratar la DM2. Movahed (28) El tratamiento con resveratrol disminuyó significativamente la presión arterial sistólica, la glucemia en ayunas, la hemoglobina A1c, la insulina y la resistencia a la insulina, Los marcadores de función hepática y renal se mantuvieron sin cambios en el grupo de intervención. Bo s, (30) la suplementación que se dieron a los participantes demuestra no mejoraron el patrón metabólico de los pacientes diabéticos tipo 2, Timmers et al (29) da como resultado una mejora significativa en el control glucémico con la administración de resveratrol, mostró algunos cambios metabólicos en hombres obesos sanos. Crandall et al. (32) mostró algunos efectos sobre la sensibilidad a la insulina y los niveles de glucosa postprandial en adultos mayores pre diabéticos.

El resultado nos evidencia que la suplementación con resveratrol va a tener algún efecto positivo con respecto a los niveles de glucosa plasmática, HbA1C, disminuyendo la glicemia en ayunas, y la resistencia a la insulina acompañado de tratamientos farmacológico y en algunos casos las intervenciones mencionaron e incluyeron régimen alimentarios y ejercicios.

No existe todavía datos concluyentes sobre una dosis efectiva de resveratrol cuando se usa como suplemento, en las intervenciones existe diferentes

dosis que se han estado utilizando y no se ha establecido una dosis que demuestre seguridad de administrar una dosis elevada a largo plazo. Los datos indican que la utilización de 1 g. en el tratamiento con resveratrol no provocó cambios en los marcadores de función hepática (SGOT, SGPT, GGT y ALP), así como en un marcador de función renal (creatinina) en pacientes con DM2. No se llegaron a realizar estudios toxicológicos que nos demuestre su seguridad de la administración con resveratrol.

En la discusión de los resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada, el efecto antiinflamatorio que ejerce el resveratrol aún son limitados y complejos los hallazgos sugieren que no es capaz de reducir los marcadores pro inflamatorios, demostró que existe una disminución significativa en los nivel de glucosa en sangre en ayunas por varios mecanismos, incluido el aumento de SIRT1 actividad y aumento de la expresión de GLUT4 se han propuesto para explicar el efecto del resveratrol sobre el control de la glucosa sin embargo de acuerdo a la experiencia profesional la suplementación con resveratrol tendría algún beneficio para el paciente diabético como terapia complementaria y cambio de estilo de vida saludable que pueda brindar una mejor calidad de vida disminuyendo las complicaciones a corto y largo plazo.

A pesar de que existen evidencias favorables en la eficacia de la suplementación de resveratrol en pacientes con diabetes mellitus es importante y necesario que se tengan más estudios, los efectos positivos del control de la glucosa, la sensibilidad de la insulina, mejorar los niveles de Hba1 serán beneficios para el paciente, tener datos confiables que determinan la dosificación, la efectividad, podría darnos una alternativa de un tratamiento adyuvantes adicional al tratamiento farmacológico con cambios en estilo de vida y deporte.

En los pacientes diabéticos cuando no existe un control adecuado de tratamientos farmacológicos, desconocimiento de alimentos saludables sea por descuido propio o por falta de aceptación de la enfermedad hacen que

se deteriore su calidad de vida en corto tiempo llegando a limitar sus actividades y dependiendo de sus familiares para sus actividades cotidianas e incluso personales, en algunos casos terminan con amputaciones, diálisis, complicaciones con otros órganos que agravan y deterioran su día a día.

8. Importancia de los resultados

A pesar de que existen evidencias favorables en la eficacia de la suplementación de resveratrol en pacientes con diabetes mellitus es importante y necesario que se tenga estudios específicos, los efectos positivos del control de la glucosa y la sensibilidad de la insulina, y mejorar los niveles de Hba1 son resultados alentadores. La importancia radica que pueden ser una opción para el paciente al tener datos confiables que determinan la dosificación, la efectividad, podría proporcionar una alternativa de un tratamiento adyuvantes adicional al tratamiento farmacológico con cambios en estilo de vida, deporte, y alimentación saludable.

Cuando no existe un control adecuado, falta de adherencia al tratamiento farmacológicos, desconocimientos de alimentos saludable, la falta de aceptación a la enfermedad, desorden alimentario, va a tener como resultado que exista un deterioro de su vida llegando a limitar sus actividades dependiendo de sus familiares para poder desenvolverse ante la sociedad y entorno familiar, en la mayoría de casos se evidencia amputaciones, diálisis, complicaciones con otros órganos que agravan y disminuyen su estilo de vida el stress, depresión y problemas de sueño son también otros factores que influyen en su recuperación. La evidencia demuestra que la suplementación de resveratrol nos abre camino y nos da una oportunidad para su utilización y suplementación siempre con los criterios que se necesiten para poder tener una opción eficaz y segura que nos garantice un tratamiento adecuado.

a. Nivel de evidencia y grado de recomendación

El artículo seleccionado se ubicó en el I nivel de evidencia, y alcanzó una fuerte recomendación. De esa manera, y acorde con la relevancia de su contenido y hallazgos, se considera que los mismos son útiles y válidos para su adopción en la práctica clínica peruana.

b. Respuesta a la pregunta

El artículo elegido, gracias al filtro que pasó en la aplicabilidad de los criterios de búsqueda y selección, y su valoración a través de la herramienta CASPe, se constituyó en un material útil para la situación abordada, logrando orientarse a la responder la pregunta planteada que dirigió todo el proceso de revisión, y de esa manera alcanzar el objetivo planteado inicialmente.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación se recomienda emplearlo para nuevos estudios ya que la suplementación de resveratrol puede ser una alternativa acompañado del tratamiento farmacológico y educación nutricional para un control adecuado del nivel de glucosa
2. La implementación de la suplementación de resveratrol es una opción importante que necesita ampliar sus estudios y evidencias que justifiquen su uso.

3. Demostrar que la suplementación con resveratrol puede tener un impacto favorable como terapia complementaria en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
4. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada que permitan en el campo profesional de nutrición de nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema.
5. Finalmente, se recomienda el uso del método de revisión CASPe, ya que, es una herramienta que ha hecho posible identificar el grado de validez que puede tener un estudio para dar solución a una determinada pregunta de investigación, de esa manera, al emplear este método en futuros trabajos de revisiones críticas o sistemáticas, se hará posible seleccionar investigaciones útiles sobre la base de un criterio sólido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tesouro M, Mazzotta FA. Pathophysiology of diabetes. Transplantation, Bioeng Regen Endocr Pancreas Vol 1. 2019;1:37–47.
2. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome: Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. Surg Clin North Am. 2016;96(4):681–701.
3. Gallardo-Rincón H, Cantoral A, Arrieta A, Espinal C, Magnus MH, Palacios C, et al. Type 2 diabetes in Latin America and the Caribbean: Regional and country comparison on prevalence, trends, costs and expanded prevention. Prim Care Diabetes. 2020;(xxxx).
4. Gomes MB, Rathmann W, Charbonnel B, Khunti K, Kosiborod M, Nicolucci A, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus worldwide: Baseline patient

- characteristics in the global DISCOVER study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:20–32.
5. Albitres Flores L, Bernabe Ortiz A. Diagnostic accuracy of ADA 2020 criteria for undiagnosed diabetes in a Peruvian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169:108475.
 6. INEI. Inei Libro 2018. NEI. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles [Internet]. Vol. 53, Perú: Enfermedades no transmisibles y trasmisibles, 2018. 2018. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1657/libro.pdf. 2019.
 7. Ampofo AG, Boateng EB. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108362.
 8. Bailey RR, Serra MC, McGrath RP. Obesity and diabetes are jointly associated with functional disability in stroke survivors. *Disabil Health J.* 2020;13(3):100914.
 9. Carpene C, Gomez-Zorita S, Deleruyelle S, Carpene MA. Novel Strategies for Preventing Diabetes and Obesity Complications with Natural Polyphenols. *Curr Med Chem.* 2014;22(1):150–64.
 10. Uuh-Narváez JJ, González-Tamayo MA, Segura-Campos MR. A study on nutritional and functional study properties of Mayan plant foods as a new proposal for type 2 diabetes prevention. *Food Chem.* 2021;341:128247.
 11. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R, Tojo González R. Alimentos funcionales o nutracéuticos. Vol. 57, *Revista Espanola de Pediatría.* 2001. 3–12 p.
 12. Ministerio de proteccionSocial. Decreto 3249 de 2006. 2006;2006(Septiembre 18):1–33.
 13. Renut 2010 Tec_12_589_592.
 14. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *J AOAC Int.* 2019;102(5):1397–400.
 15. Bultosa G. Functional Foods: Overview. 2nd ed. Vols. 2–4, *Encyclopedia of Food Grains: Second Edition.* Elsevier Ltd.; 2015. 1–10 p.
 16. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: A dietary and clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1290(1):37–51.

17. Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, Sinicropi MS, Puoci F, Casaburi I, et al. Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
18. R. Neves A, Lucio M, L.C. Lima J, Reis S. Resveratrol in Medicinal Chemistry: A Critical Review of its Pharmacokinetics, Drug-Delivery, and Membrane Interactions. *Curr Med Chem.* 2012;19(11):1663–81.
19. Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109(November 2018):2237–51.
20. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1–18.
21. Hambrock A, Franz CBDO, Hiller S, Grenz A, Ackermann S, Schulze DU, et al. Resveratrol binds to the sulfonylurea receptor (SUR) and induces apoptosis in a SUR subtype-specific manner. *J Biol Chem.* 2007;282(5):3347–56.
22. Chen WP, Chi TC, Chuang LM, Su MJ. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking KATP and KV channels of beta cells. *Eur J Pharmacol.* 2007;568(1–3):269–77.
23. Sharma S, Misra CS, Arumugam S, Roy S, Shah V, Davis JA, et al. Antidiabetic activity of resveratrol, a known SIRT1 activator in a genetic model for type-2 diabetes. *Phyther Res.* 2011;25(1):67–73.
24. Jiang W jian. Sirtuins: Novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;373(3):341–4.
25. Delmas D, Aires V, Limagne E, Dutartre P, Mazué F, Ghiringhelli F, et al. Transport, stability, and biological activity of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215(1):48–59.
26. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012;32(7):537–41.
27. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr.* 2011;106(3):383–9.
28. Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, Thandapilly SJ, Yu L, Kalantarhormozi M, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2013;2013.
29. Timmers S, De Ligt M, Phielix E, Van De Weijer T, Hansen J, Moonen-Kornips E, et al. Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2

diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2211–7.

30. Bo S, Ponzo V, Ciccone G, Evangelista A, Saba F, Goitre I, et al. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res*. 2016;111:896–905.
31. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh H, Haghghi-zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(4):2769–74.
32. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, Reid M, Kishore P, Hawkins M, et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1307–12.

ANEXOS

Se adjunta los formularios de la pregunta según el esquema PS y las listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados. Dividir en dos grupos las evaluaciones según las tablas CASPE

Título del artículo: Seis meses de suplementación con resveratrol no tiene un efecto medible en pacientes diabéticos tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A:	Preguntas de eliminación			
¿Son válidos	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		moderado

los resultados del ensayo?	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si	I
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si	
	Preguntas de detalle		
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si	
	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si	
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no	
	1. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si	
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no	
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no	
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no	

Título del artículo: El efecto de la suplementación con resveratrol sobre los factores de riesgo cardio-metabólico en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio, doble ciego (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación			moderado
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		

	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	I	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	2. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo: La suplementación con resveratrol disminuye la glucosa en sangre sin cambiar los monocitos CD14 + CD16 + circulantes y las citocinas inflamatorias en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación		I	fuerte
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		
	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si		
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	si		
	3. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	si		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si		

Título del artículo: Los efectos del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación		I	debil
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
¿Se mantuvo el cegamiento a:	si			

	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	I	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	4. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo: Resveratrol como terapia complementaria en sujetos con diabetes tipo 2 bien controlada: un ensayo controlado aleatorio (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación		I	moderado
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		
	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si		
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	si		
	5. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo: El resveratrol mejora la resistencia a la insulina, la glucosa y el metabolismo de los lípidos en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo controlado aleatorizado (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación			debil
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
¿Se mantuvo el cegamiento a:	si			

	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	I	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	6. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo: El efecto de la suplementación con resveratrol sobre los niveles séricos de actividad asimétrica de metil-arginina y paraoxonasa 1 en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación		I	debil
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		
	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si		
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	7. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo Administración de suplementos de resveratrol en dosis altas en hombres obesos: ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, iniciado por un investigador, sobre el metabolismo del sustrato, la sensibilidad a la insulina y la composición corporal (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación			debil
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		

	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	no	I	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		

Título del artículo: Los efectos del resveratrol sobre el estado metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación		I	fuerte
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		
	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si		
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	si		
	9. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	si		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	si		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	si		

Título del artículo: El impacto de la suplementación con resveratrol en la glucosa en sangre, la insulina, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y los marcadores periodontales en pacientes diabéticos tipo 2 con periodontitis crónica (ensayo clínico)		Respuesta	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	Preguntas de eliminación			debil
	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	si		
	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	si		
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	si		
	Preguntas de detalle			
	¿Se mantuvo el cegamiento a:	si		

	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	si	I	
	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	si		
B: ¿Cuáles son los resultados?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	no		
	10. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si		
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio población local?	no		
	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	no		
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	no		